

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. September 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/64167 A1**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 7/00, 7/48,  
9/107, 31/00, 35/78, 31/52, 31/565, 31/56

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02071

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Februar 2001 (23.02.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 09 423.6 28. Februar 2000 (28.02.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT  
AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstr. 67, 40589 Düsseldorf  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ISSBERNER, Ulrich  
[DE/DE]; Uferstr. 25, 41569 Rommerskirchen  
(DE). CLAAS, Marcus [DE/DE]; Schützenstr. 70 b,40723 Hilden (DE). MAIENSCHIN, Vera [DE/DE];  
Fritz-Schubert-Ring 46, 63486 Bruchköbel (DE).  
NIEVELER, Silke [DE/DE]; Hauptstr. 211, 41236  
Mönchengladbach (DE). FÖRSTER, Thomas [DE/DE];  
Adalbert-Stifter-Str. 15, 40699 Erkrath (DE). KÖHL,  
Werner [DE/DE]; Wassergasse 6, 67685 Erzenhausen  
(DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,  
HU, JP, MX, NO, PL, SK, US.(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

## Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/64167 A1

(54) Title: COSMETIC AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR TREATING CELLULITE

(54) Bezeichnung: KOSMETISCHE UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER CELLU-  
LITE(57) Abstract: The invention relates to cosmetic and pharmaceutical preparations containing a substance which stimulates and/or  
depolarises C nerve fibres, a phosphodiesterase inhibitor and a substance with an anti-oestrogen effect. The inventive preparations  
are particularly suitable for treating cellulite.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an einem Stoff,  
der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert, einem Phosphodiesterase-Inhibitor und einem Stoff mit einer antiöstrogenen  
Wirkung. Die Zubereitungen eignen sich insbesondere zur Behandlung der Cellulite.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

## KOSMETISCHE UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER CELLULITE

Die Erfindung betrifft kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an einem Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert, einem Phosphodiesterase-Inhibitor und einem Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung. Die Zubereitungen eignen sich insbesondere zur Behandlung der Cellulite.

Die Cellulite (Synonyme: Panniculosis, Lipodystrophie, Status protrusis cutis, Orangerhaut) ist eine lokale Ansammlung von Fett und Wasser in Körpergewebe. Sie stellt ein vorwiegend ästhetisches Problem dar, das mit Grübchenbildung und Vertiefungen der Haut und Knötchenbildung des subkutanen Fettgewebes insbesondere an Oberschenkeln und Gesäß einhergeht. In fortgeschrittenen Stadien der Cellulite können auch Schmerzen im Bereich der Knötchen auftreten. Klar abzugrenzen von der Cellulite ist die Cellulitis (Panniculitis), die eine Entzündung des subkutanen Fettgewebes und damit eine in manchen Fällen schwere und lebensbedrohliche Erkrankung darstellt.

Die Ursachen der Cellulite sind nicht genau bekannt. Sie wird aber in der Regel als kosmetisches Problem betrachtet. Es gibt jedoch auch Stimmen in der Fachliteratur, welche die Cellulite als einen krankhaften Zustand betrachten, der einer Therapie bedarf. Diese Betrachtungsweise gründet sich einerseits auf Schmerzzustände, welche besonders im Bereich der Lymphgefäße stark verfetteten subkutanen Gewebes ihren Ursprung haben. Andererseits kann sich die mit der Cellulite verbundene psychische Belastung in behandlungsbedürftigen psychosomatischen Störungen manifestieren.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Die herkömmlichen Behandlungsmethoden der Cellulite versuchen, die Durchblutung zu fördern und die Bindegewebsstruktur positiv zu beeinflussen, beispielsweise durch

- Massage
- Lymphdrainage
- Diät und/oder Sport, wobei allerdings sogar eine Verschlechterung des Zustandes eintreten kann
- Magnetfelder
- Liposuction (Fettabsaugung)
- Enzymtherapie, beispielsweise mit Hyaluronidase oder
- Einnahme von Medikamenten zur Förderung der Lipolyse

Von den Verfahrensweisen einer Stimulation der Lipolyse ist diejenige am bekanntesten und am stärksten verbreitet, die darin besteht, das Enzym Phosphodiesterase zu inhibieren, um den Abbau des cyclischen AMP zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen. Die Phosphodiesterase zerstört das cyclische AMP dadurch, dass sie es in 5'-AMP überführt, welches nicht mehr in der Lage ist, die Lipolyse zu aktivieren. Es ist also wichtig, die Wirkung der Phosphodiesterase in der Weise zu inhibieren, dass im Bereich der Adipocyten eine hohe Konzentration an cyclischem AMP erreicht wird mit dem Ziel, die Lipolyse zu stimulieren. Unter den verschiedenen Phosphodiesterase-Inhibitoren, die beispielsweise als Abmagerungsmittel empfohlen wurden, sind die Xanthin-Basen, insbesondere Coffein, zu nennen.

Weiterhin wurden unter anderem Pflanzenextrakte, Wachstumsfaktoren, Inositolphosphat, Alpha-Hydroxycarbonsäuren und Vitamin C zur Behandlung der Cellulite empfohlen.

Die FR 2740681 beschreibt kosmetische Zusammensetzungen zur Behandlung der Cellulite, welche Coffein und einen Extrakt aus der Rinde oder den Blättern von Pflanzen der Gattung Viburnum enthalten. Als ein Bestandteil dieses Extrakts ist Amentoflavon beschrieben, ein aus zwei Apigenin-Einheiten bestehendes

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

**Biflavonoid.** Amentoflavon stellt nach der Lehre dieser Schrift einen charakteristischen Inhaltsstoff von Viburnum dar und dient zur Standardisierung der Dosierung des Viburnum-Extrakts in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen. Die Schrift gibt dem Fachmann keinen Hinweis darauf, dass das Amentoflavon für die Anti-Cellulite-Wirkung der Zusammensetzungen ursächlich oder mitverantwortlich sein könnte.

Die FR 2609395 beschreibt Xanthin-haltige pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen mit einem lokalen schlankmachenden Effekt, der auf ihre intrazelluläre Phosphodiesterase-inhibierende Wirkung zurückgeführt wird. Die Zusammensetzungen können als zusätzliche Bestandteile Glykoside wie beispielsweise Bioflavonoide enthalten. Welche Stoffe oder Stoffgruppen unter dem in der Fachwelt bekanntermaßen widersprüchlich ausgelegten Begriff Bioflavonoide zu verstehen sind, wird nicht offenbart. Der Fachmann wird dadurch nicht in die Lage versetzt, eine der Lehre der Schrift entsprechende Zusammensetzung mit einem Gehalt an einem Bioflavonoid zuzubereiten, welche einen lokal schlankmachenden Effekt ausübt. Die Schrift gibt auch keinerlei Hinweise darauf, dass die Bioflavonoide zu den schlankmachenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beitragen könnten.

Aus der JP 08099813 sind aus Pflanzenmaterial gewonnene Stoffe bekannt, die neben anderen Stoffen Capsaicin, Flavonoide und/oder Isoflavone enthalten können. Die dort beschriebenen Stoffe dienen zur Regulation des Pflanzenwachstums in der Landwirtschaft, sonstige Anwendungen sind nicht erwähnt.

Aus der JP 11060460 sind Capsaicin und Vanillyl-nonylamid als Bestandteile hautkosmetischer Zubereitungen bekannt, welche ein durch exotherm reagierende Substanzen erzeugtes Wärmegefühl auf der Haut bewirken. Die Schrift gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass sich diese Zubereitungen zur Behandlung der Cellulite eignen könnten.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Die aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe und Verfahren zur Behandlung der Cellulite sind nicht befriedigend, insbesondere was das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Behandlungseffektes angeht. Weiter fehlt es bisher an Mitteln, einen verbesserten Behandlungseffekt auf die Cellulite-Symptome, der insbesondere durch den Abbau von Fettzellen und den Umbau von Bindegewebe zustandekommt und physiologisch bedingt relativ langsam vonstatten geht, dergestalt mit einem davon unabhängigen, physiologischen und/oder psychologischen Effekt zu kombinieren, dass beim Anwender bereits unmittelbar während oder nach der Anwendung des Mittels der subjektive Eindruck eines Wirkungseintritts entsteht. In der Praxis hat sich nämlich gezeigt, dass die Benutzer eines Anti-Cellulite-Mittels die Anwendung des Mittels sehr bald wieder einstellen und von dem verwendeten Produkt enttäuscht sind, wenn sie nicht zumindest den subjektiven Eindruck haben, dass das Mittel eine Wirkung ausübt. Damit kann der gewünschte Effekt des Mittels insbesondere dann nicht erreicht werden, wenn eine objektive Verbesserung der Cellulite-Symptomatik durch die in dem Mittel enthaltenen Wirkstoffe nur langsam erfolgt.

Aufgabe der Erfindung war es, den Mängeln des Stand der Technik abzuhelpen und ein verbessertes Mittel zur Behandlung der Cellulite bereitzustellen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung war es, ein Mittel bereitzustellen, welches eine verbesserte Wirkung gegen Cellulite mit einem sofort bei der Anwendung des Mittels wahrnehmbaren Effekt verbindet, welcher dem Anwender den Eindruck eines Wirkungseintritts vermittelt.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen, welche in einem physiologisch verträglichen Träger mindestens einen Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert, mindestens einen Phosphodiesterase-Inhibitor und mindestens einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung enthalten.

Die C-Nervenfasern, auch polymodale C-Nervenfasern genannt, spielen im menschlichen Organismus eine wichtige Rolle für die sensorischen Funktionen des

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Körpers, insbesondere der Haut. Sie sind vor allem an der Wahrnehmung beispielsweise von Wärme, Kälte und Juckreiz sowie dem Schmerzempfinden (z. B. Hitzeschmerz, Kälteschmerz, Stechschmerz, Brennschmerz) beteiligt. Eine Sonderstellung nehmen die polymodalen C-Nervenfasern als Untergruppe der C-Nervenfasern ein, da sie auf mehrere unterschiedliche Reize reagieren können und darüber hinaus durch die Freisetzung von Mediatoren ihrerseits in das Reizgeschehen eingreifen können. An der Oberfläche der C-Nervenfasern befinden sich unterschiedliche Rezeptoren wie beispielsweise Capsaicin-, Bradykinin- und 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren, sowie Ionenkanäle wie beispielsweise Calcium- und Natrium-Kanäle, über welche die C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert werden können. Über diese Stimulation und/oder Depolarisation wird ein sensorischer Reiz ausgelöst, der sich beispielsweise als Brennen, Prickeln, Wärme-, Kälte- oder Schmerzempfinden bemerkbar macht. Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, durch die Stimulation und/oder Depolarisation der C-Nervenfasern der Haut, insbesondere durch eine Stimulation der Capsaicin-Rezeptoren dieser Nervenfasern, ein Prickeln, leichtes Brennen oder ein Wärme- oder Kältegefühl auszulösen.

Unter C-Nervenfasern beeinflussenden Stoffen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise zu verstehen:

- Capsaicin
- Extrakte von rotem Pfeffer oder Cayennepfeffer
- Vanillyl-nonylamid (Nonivamide)
- Säureamide des 4-Hydroxy-3-methoxy-benzylamins mit Carbonsäuren R-COOH, wobei die Carbonsäuren ausgewählt sind aus der Gruppe gebildet von geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonsäuren mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen
- Extrakte von Ingwer
- die über die vorstehend aufgeführten Stoffe hinaus in der JP 11060460 beschriebenen, ein Wärmegefühl bewirkenden Stoffe

sowie Glykoside der vorstehend genannten Stoffe, soweit diese zur Bildung von Glykosiden befähigt sind. In diesen Glykosiden sind die vorstehend genannten

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Stoffe, soweit sie eine oder mehrere Hydroxygruppen enthalten, über mindestens eine Hydroxygruppe mit einem Zucker glykosidisch verknüpft. Als Zucker kommen insbesondere D-Glucose, D-Galactose, D-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, D-Xylose, D-Apiose, L-Rhamnose, L-Arabinose und D-Maltose in Betracht. Weitere geeignete Stoffe sind beschrieben in P. D. Wall und R. Melzack (Eds.), Textbook of Pain, Churchill Livingstone Verlag, Edinburgh 1994, S. 13 bis 37 und 58 bis 72.

Als C-Nervenfasern beeinflussende Stoffe bevorzugt sind Capsaicin, N-Vanillyl-nonanamid, deren Glykoside sowie Gemische daraus.

Neben der Auslösung eines sensorisch wahrnehmbaren Reizes, welcher dem Anwender der erfindungsgemäßen Zubereitung die Empfindung eines Wirkungseintritts vermittelt, haben die die C-Nervenfasern beeinflussenden Stoffe teilweise noch weitere erwünschte Wirkungen. So fördern sie die Durchblutung des behandelten Gewebes und begünstigen damit die Penetration der Inhaltsstoffe der Zubereitung in die Haut. Weiter kann dadurch der Abtransport der Abbauprodukte gefördert werden, welche im Verlauf der Lipolyse entstehen, die durch die Anwendung der Zubereitung bewirkt wird. Darüber hinaus kann der in schweren Fällen auftretende Cellulite-Schmerz gedämpft werden. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn Nonivamid als die C-Nervenfasern beeinflussende Substanz verwendet wird.

Als Phosphodiesterase-Inhibitoren kommen in den erfindungsgemäßen Zubereitungen beispielsweise Inhibitoren in Betracht, wie sie beschrieben sind in R. M. Di Salvo, Controlling the Appearance of Cellulite, Cosmetics and Toiletries Magazine 110, S. 50-59 (1995) oder in L. Stryer, Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg 1991, S. 482.

Erfindungsgemäß bevorzugte Phosphodiesterase-Inhibitoren sind Xanthin oder Methylxanthine, wobei unter einem Methylxanthin ein Xanthin-Derivat zu verstehen ist, in dem ein oder mehrere Wasserstoffatome des Xanthins durch Methylgruppen

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

ersetzt sind. Als Methylxanthine bevorzugt sind Theophyllin, Theobromin und Coffein, besonders bevorzugt ist Coffein.

Als weitere Komponente enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen einen oder mehrere Stoffe mit einer antiöstrogenen Wirkung. Unter antiöstrogen wirksamen Stoffen sind solche Stoffe zu verstehen, welche im Organismus als Antagonisten östrogenen Stoffe wirken. Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, dass ein antiöstrogen wirksamer Stoff an Östrogen-Rezeptoren bindet, ohne dadurch jedoch eine östrogene Wirkung auszulösen. Die Auswahl antiöstrogen wirksamer Stoffe ist dem Fachmann durch einfache Routineversuche möglich und kann beispielsweise erfolgen, indem man östrogenempfindliche Gewebe- und Zellkulturen untersucht. Derartige Versuche sind beispielsweise beschrieben in Estrogen agonistic/antagonistic effects of miproxifene phosphate (TAT-59), Cancer Chemother. Pharmacol. 45 (2000), S. 133-141 und J. Shibata et al., Hormonally active agents in food: symposium Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlag Wiley-VCH GmbH, Weinheim 1998, Kap. 7, S. 4, 91, 93.

Beispiele für antiöstrogen wirksame Stoffe im Sinne der Erfindung sind Tamoxifen, Aminoglutethimid, Clomifen, Testosteron, Androsteron, Isoflavone und Isoflavon-Glykoside. Isoflavonen werden in der Literatur östrogene Wirkungen zugeschrieben, weshalb sie auch als Phytoöstrogene bezeichnet werden, jedoch ist von diesen Stoffen auch bekannt, dass sie unter bestimmten Verhältnissen und in bestimmten Konzentrationen auch antiöstrogene Wirkungen ausüben (Hormonally active agents in food: Symposium / Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlag Wiley-VCH, Weinheim 1998, S. 25, 93). In den erfindungsgemäßen Zubereitungen werden sie vorzugsweise in einer Konzentration eingesetzt, in welcher sie eine antiöstrogene Wirkung ausüben.

Bevorzugt als antiöstrogen wirksame Stoffe sind Isoflavone, Isoflavon-Glykoside, Tamoxifen und deren Gemische.



WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Unter Isoflavonen sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Stoffe zu verstehen, die Hydrierungs-, Oxidations- oder Substitutionsprodukte des 3-Phenyl-4H-1-benzopyrans darstellen, wobei eine Hydrierung in der 2,3-Stellung des Kohlenstoffgerüsts vorliegen kann, eine Oxidation unter Ausbildung einer Carbonylgruppe in der 4-Stellung vorliegen kann, und unter Substitution der Ersatz eines oder mehrerer Wasserstoffatome durch Hydroxy- oder Methoxy-Gruppen zu verstehen ist. Zu den erfindungsgemäßen Isoflavonen zählen beispielsweise Daidzein, Genistein, Prunetin, Biochanin, Orobol, Santal, Pratensein, Irgenin, Glycitein, Biochanin A und Formononetin. Als Isoflavone bevorzugt sind Daidzein, Genistein, Glycitein und Formononetin.

In den erfindungsgemäßen Isoflavon-Glykosiden sind die Isoflavone über mindestens eine Hydroxygruppe mit mindestens einem Zucker glykosidisch verknüpft. Als Zucker kommen Mono- oder Oligosaccharide, insbesondere D-Glucose, D-Galactose, D-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, D-Xylose, D-Apiose, L-Rhamnose, L-Arabinose und Rutinose in Betracht. Bevorzugte Beispiele für die erfindungsgemäßen Isoflavon-Glykoside sind Daidzin und Genistin.

Erfindungsgemäß weiterhin bevorzugt ist es, wenn die Isoflavone und/oder deren Glykoside als Bestandteile eines aus einer Pflanze gewonnenen Substanzgemisches, insbesondere eines pflanzlichen Extraktes, in den Zubereitungen enthalten sind. Solche pflanzlichen Substanzgemische können in dem Fachmann geläufiger Weise beispielsweise durch Auspressen oder Extrahieren aus Pflanzen wie Soja, Rotklee oder Kichererbsen gewonnen werden. Besonders bevorzugt werden in den erfindungsgemäßen Zubereitungen Isoflavone oder Isoflavon-Glykoside in Form von aus Soja gewonnenen Extrakten eingesetzt, wie sie beispielsweise unter der Produktbezeichnung Soy Protein Isolate SPI (Protein Technology International, St. Louis) oder Soy Phytochemicals Concentrate SPC (Archer Daniels Midland, Decatur) im Handel erhältlich sind.

Als Extraktionsmittel zur Herstellung der genannten Pflanzenextrakte können u. a. Wasser, Alkohole sowie deren Mischungen verwendet werden. Unter den Alkoholen

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

sind dabei niedere Alkohole wie vor allem Ethanol und Isopropanol, und mehrwertige Alkohole wie Ethylenglykol, Propylenglykol und Butylenglykol und zwar sowohl als alleiniges Extraktionsmittel als auch in Mischung mit Wasser, bevorzugt. Die Wasserdampfdestillation fällt erfindungsgemäß unter die bevorzugten Extraktionsverfahren.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die alkoholische Extraktion.

Weiterhin kann es bevorzugt sein, in den erfindungsgemäßen Mitteln Mischungen aus mehreren, insbesondere aus zwei, verschiedenen Pflanzenextrakten einzusetzen.

Es wurde überraschend festgestellt, dass die erfindungsgemäßen Dreifachkombinationen von Wirkstoffen eine unerwartet hohe Wirkung bei der Behandlung der Cellulite zeigen, wie sie nur durch einen synergistischen Effekt der Komponenten erklärt werden kann.

Die Wirkstoffe werden in den erfindungsgemäßen kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration eingesetzt, die maximal gleich der toxikologisch zulässigen Einsatzkonzentration ist.

Gemäß der Erfindung enthalten die kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen

- (a) 0,0001 bis 3 Gew.-% an einem oder mehreren die C-Nervenfasern stimulierenden und/oder depolarisierenden Stoffen
- (b) 1 bis 15 Gew.-% an einem oder mehreren Phosphodiesterase-Inhibitoren
- (c) 0,1 bis 20 Gew.-% an einem oder mehreren Stoffen mit einer antiöstrogenen Wirkung,

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die kosmetischen Zubereitungen enthalten bevorzugt

- (d) 0,005 bis 0,5 Gew.-% an einem oder mehreren die C-Nervenfasern stimulierenden und/oder depolarisierenden Stoffen
- (e) 5 bis 10 Gew.-% an einem oder mehreren Phosphodiesterase-Inhibitoren

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

- (f) 1 bis 10 Gew.-% an einem oder mehreren Stoffen mit einer antiöstrogenen Wirkung,  
jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Der physiologisch verträgliche Träger der kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen umfasst ein oder mehrere Hilfsstoffe, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, wie z. B. Fette, Öle, Wachse, Silikone, Emulgatoren, Alkohole, Polyole, Verdickungsmittel, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Polymere, Tenside, Weichmacher, Schaumbremsen, Alkalinisierungs- oder Acidifizierungsmittel, Enthärter, Adsorbentien, Lichtschutzmittel, Elektrolyte, Sequestrierungsmittel, organische Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Bakterizide, Antioxidantien, Vitamine, Duftstoffe, Aromen, Süßungsmittel, Farbstoffe und Pigmente.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen eignen sich bevorzugt zur kosmetischen Behandlung der Cellulite und von lokalen Fettübergewichten, aber auch für sogenannte "Slimming-Produkte" oder die Hautstraffheit verbessernde Produkte für Beine, Dekollete, Hals oder den Gesichtsbereich.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen liegen bei topischer Verabreichung vorteilhafterweise in Form einer flüssigen oder festen Öl-in-Wasser-Emulsion, Wasser-in-Öl-Emulsion, Mehrfach-Emulsion, Mikroemulsion, PIT-Emulsion oder Pickering-Emulsion, eines Hydrogels, eines alkoholischen Gels, eines Lipogels, einer ein- oder mehrphasigen Lösung, eines Schaumes, einer Salbe, eines Pflasters, einer Suspension, eines Puders oder einer Mischung mit mindestens einem als medizinischen Klebstoff geeigneten Polymer vor. Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können auch in wasserfreier Form, wie beispielsweise einem Öl oder einem Balsam, dargereicht werden. Hierbei kann der Träger ein pflanzliches oder tierisches Öl, ein Mineralöl, ein synthetisches Öl oder eine Mischung solcher Öle sein.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

In einer besonderen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Mittel liegen die Mittel als Mikroemulsion vor. Unter Mikroemulsionen werden im Rahmen der Erfindung neben den thermodynamisch stabilen Mikroemulsionen auch die sogenannten "PIT"-Emulsionen verstanden. Bei diesen Emulsionen handelt es sich um Systeme mit den 3 Komponenten Wasser, Öl und Emulgator, die bei Raumtemperatur als Öl-in-Wasser-Emulsion vorliegen. Beim Erwärmen dieser Systeme bilden sich in einem bestimmten Temperaturbereich (als Phaseninversiontemperatur oder "PIT" bezeichnet) Mikroemulsionen aus, die sich bei weiterer Erwärmung in Wasser-in-Öl(W/O)-Emulsionen umwandeln. Bei anschließendem Abkühlen werden wieder O/W-Emulsionen gebildet, die aber auch bei Raumtemperatur als Mikroemulsionen oder als sehr feinteilige Emulsionen mit einem mittleren Teilchendurchmesser unter 400 nm und insbesondere von etwa 100-300 nm, vorliegen. Erfindungsgemäß können solche Mikro- oder "PIT"-Emulsionen bevorzugt sein, die einen mittleren Teilchendurchmesser von etwa 200 nm aufweisen. Einzelheiten bezüglich dieser "PIT-Emulsionen" z. B. der Druckschrift Angew. Chem. 97, 655 - 669 (1985) zu entnehmen.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen kann durch die geeignete Wahl der Fettstoffe weiter optimiert werden. Geeignete Fettstoffe sind zum Beispiel:

- pflanzliche Öle, wie Sonnenblumenöl, Olivenöl, Sojaöl, Rapsöl, Mandelöl, Jojobaöl, Orangenöl, Weizenkeimöl, Pfirsichkernöl und die flüssigen Anteile des Kokosöls,
- flüssige Paraffinöle, Isoparaffinöle und synthetische Kohlenwasserstoffe, z. B. 1,3-Di-(2-ethyl-hexyl)-cyclohexan (Cetiol® S) oder Polydecen,
- Di-n-alkylether mit insgesamt 12 bis 36, insbesondere 12 bis 24 C-Atomen, z. B. Di-n-octylether (Cetiol® OE), Di-n- n-Hexyl-n-octylether und n-Octyl-n-decylether.
- Fettsäuren, besonders lineare und/oder verzweigte, gesättigte und/oder ungesättigte C<sub>8-30</sub>-Fettsäuren. Bevorzugt sind C<sub>10-22</sub>-Fettsäuren. Beispiele sind die Isostearinsäuren und Isopalmitinsäuren wie die unter der Handelsbezeichnung Edenor® vertriebenen Fettsäuren. Weitere typische Beispiele für solche

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Fettsäuren sind Capronsäure, Caprylsäure, 2-Ethylhexansäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Petroselininsäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachidonsäure, Gadoleinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen. Besonders bevorzugt sind üblicherweise die Fettsäureschnitte, die aus Cocosöl oder Palmöl erhältlich sind; insbesondere bevorzugt ist der Einsatz von Stearinsäure.

- Fettalkohole, besonders gesättigte, ein- oder mehrfach ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Fettalkohole mit 6 - 30, bevorzugt 10 - 22 und ganz besonders bevorzugt 12 - 22 Kohlenstoffatomen. Einsetzbar im Sinne der Erfindung sind z. B. Decanol, Octanol, Octenol, Dodecenol, Decenol, Octadienol, Dodecadienol, Decadienol, Oleylalkohol, Erucaalkohol, Ricinolalkohol, Stearylalkohol, Isostearylalkohol, Cetylalkohol, Laurylalkohol, Myristylalkohol, Arachidylalkohol, Caprylalkohol, Caprinalkohol, Linoleylalkohol, Linolenylalkohol und Behenylalkohol, sowie deren Guerbetalkohole, z. B. 2-Ethylhexanol, wobei diese Aufzählung beispielhaften und nicht limitierenden Charakter haben soll.
- Esteröle, das heißt, Ester von  $C_{6-30}$ -Fettsäuren mit  $C_{2-30}$ -Fettalkoholen. Bevorzugt sind die Monoester der Fettsäuren mit Alkoholen mit 2 bis 24 C-Atomen. Als Alkohol- und Säurekomponenten der Esteröle können die vorstehend genannten Substanzen verwendet werden. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Isopropylmyristat, Isononansäure- $C_{16-18}$ -alkylester, 2-Ethylhexylpalmitat, Stearinsäure-2-ethylhexylester, Cetyloleat, Glycerintricaprylat, Kokosfettalkoholcaprinat/-caprylat, n-Butylstearat, Oleylerucat, Isopropylpalmitat, Oleyloleat, Laurinsäurehexylester, Di-n-butyladipat, Myristylmyristat, Cetearyl Isononanoate und Ölsäuredecylester.
- Hydroxycarbonsäurealkylester, wobei die Vollester der Glycolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Citronensäure bevorzugt sind, aber auch Ester der  $\beta$ -Hydroxypropionsäure, der Tartronsäure, der D-Gluconsäure, Zuckersäure, Schleimsäure oder Glucuronsäure geeignet sind und besonders bevorzugt die Ester von  $C_{12}$ - $C_{15}$ -Fettalkoholen, z. B. die Handelsprodukte Cosmacol® der EniChem, Augusta Industriale, sind,

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

- Dicarbonsäureester wie Di-n-butyladipat, Di-(2-ethylhexyl)-adipat, Di-(2-ethylhexyl)-succinat und Di-isotridecylacelaat sowie Diester wie Ethylenglykoldioleat, Ethylenglykol-di-isotridecanoat, Propylenglykoldi(2-ethylhexanoat), Propylenglykol-di-isostearat, Propylenglykol-di-pelargonat, Butandiol-di-isostearat, Neopentylglykoldicaprylat,
- symmetrische, unsymmetrische oder cyclische Ester der Kohlensäure mit Fettalkoholen, z. B. Glycerincarbonat oder Dicaprylylcarbonat (Cetiol® CC),
- Mono-, Di- und Trifettsäureester von gesättigten und/oder ungesättigten linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit Glycerin, z. B. Monomuls® 90-O18, Monomuls® 90-L12 oder Cutina® MD,
- Wachse, insbesondere Insektenwachse wie Bienenwachs und Hummelwachs, Pflanzenwachse wie Candelillawachs und Carnaubawachs, Fruchtwachse, Ozokerit, Mikrowachs, Ceresin, Paraffin, Triglyceride gesättigter und gegebenenfalls hydroxylierter C<sub>16-30</sub>-Fettsäuren, wie z. B. gehärtete Triglyceridfette (hydriertes Palmöl, hydriertes Kokosöl, hydriertes Rizinusöl), Glyceryltribehenat oder Glyceryltri-12-hydroxystearat, synthetische Vollester aus Fettsäuren und Glykolen (z. B. Syncrowachs®) oder Polyolen mit 2 – 6 C-Atomen.
- Siliconverbindungen, ausgewählt aus Decamethylcyclopentasiloxan, Dodecamethylcyclohexasiloxan und Siliconpolymeren, die gewünschtenfalls quervernetzt sein können, z. B. Polydialkylsiloxane, Polyalkylarylsiloxane, ethoxylierte Polydialkylsiloxane, bevorzugt die Substanzen mit der INCI-Bezeichnung Dimethicone Copolyol, sowie Polydialkylsiloxane, die Amin- und/oder Hydroxy-Gruppen enthalten.

Die Einsatzmenge der Fettstoffe beträgt 0,1 – 50 Gew.%, bevorzugt 0,1 – 20 Gew.% und besonders bevorzugt 0,1 – 15 Gew.%, jeweils bezogen auf das gesamte Mittel.

Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können ein oder mehrere oberflächenaktive Substanz als Emulgator oder Dispergiermittel enthalten. Emulgatoren bewirken an der Phasengrenzfläche die Ausbildung von wasser-

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

bzw. ölstabilen Adsorptionsschichten, die die dispergierten Tröpfchen gegen Koaleszenz schützen und damit die Emulsion stabilisieren. Emulgatoren sind daher wie Tenside aus einem hydrophoben und einem hydrophilen Molekülteil aufgebaut. Hydrophile Emulgatoren bilden bevorzugt O/W – Emulsionen und hydrophobe Emulgatoren bilden bevorzugt W/O – Emulsionen. W/O-Emulsionen, die ohne hydrophile Emulgatoren stabilisiert sind, sind in den Offenlegungsschriften DE 19816665 A1 und DE 19801593 A1 offenbart. Unter einer Emulsion ist eine tröpfchenförmige Verteilung (Dispersion) einer Flüssigkeit in einer anderen Flüssigkeit unter Aufwand von Energie zur Schaffung von stabilisierenden Phasengrenzflächen mittels Tensiden zu verstehen. Die Auswahl dieser emulgierenden Tenside oder Emulgatoren richtet sich dabei nach den zu dispergierenden Stoffen und der jeweiligen äußeren Phase sowie der Feinteiligkeit der Emulsion.

Erfindungsgemäß verwendbare Emulgatoren sind beispielsweise

- Anlagerungsprodukte von 4 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkohole, an C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren und an C<sub>8</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylphenole,
- C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Polyole, insbesondere an Glycerin,
- Ethylenoxid- und Polyglycerin-Anlagerungsprodukte an Methylglucosid-Fettsäure-ester, Fettsäurealkanolamide und Fettsäureglucamide,
- C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Alkylmono- und -oligoglycoside und deren ethoxylierte Analoga, wobei Oligomerisierungsgrade von 1,1 bis 5, insbesondere 1,2 bis 2,0, und Glucose als Zuckerkomponente bevorzugt sind,
- Gemische aus Alkyl-(oligo)-glucosiden und Fettalkoholen, z. B. das im Handel erhältliche Produkt Montanov<sup>®</sup>68,
- Anlagerungsprodukte von 5 bis 60 Mol Ethylenoxid an Rizinusöl und gehärtetes Rizinusöl,

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

- Partialester von Polyolen mit 3-6 Kohlenstoffatomen mit gesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren,
- Nicht östrogen wirkende Sterole (Sterine). Als Sterole wird eine Gruppe von Steroiden verstanden, die am C-Atom 3 des Steroid-Gerüsts eine Hydroxylgruppe tragen und sowohl aus tierischem Gewebe (Zoosterole) wie auch aus pflanzlichen Fetten (Phytosterole) isoliert werden. Beispiele für Zoosterole sind das Cholesterol und das Lanosterol. Beispiele geeigneter Phytosterole sind Beta-Sitosterol, Stigmasterol, Campesterol und Ergosterol. Auch aus Pilzen und Hefen werden Sterole, die sogenannten Mykosterole, isoliert.
- Phospholipide, vor allem die Glucose-Phospholipide, die z. B. als Lecithine bzw. Phosphatidylcholine aus z. B. Eidotter oder Pflanzensamen (z. B. Sojabohnen) gewonnen werden,
- Fettsäureester von Zuckern und Zuckeralkoholen wie Sorbit,
- Polyglycerine und Polyglycerinderivate, bevorzugt Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearat (Handelsprodukt Dehymuls<sup>®</sup> PGPH) und Polyglyceryl-3-diisostearat (Handelsprodukt Lameform<sup>®</sup> TGI),
- Lineare und verzweigte C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Fettsäuren und deren Na-, K-, Ammonium-, Ca-, Mg- und Zn - Salze.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen enthalten die Emulgatoren bevorzugt in Mengen von 0,1 bis 25 Gew.-%, insbesondere 0,5 - 15 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel.

Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel organische oder mineralische oder modifizierte mineralische Lichtschutzfilter enthalten. Bei den Lichtschutzfiltern handelt es sich um bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende Substanzen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z. B. Wärme wieder abzugeben. Man unterscheidet UVA-Filter und UVB-Filter. Die UVA- und UVB-Filter können sowohl einzeln als auch in Mischungen eingesetzt werden. Der Einsatz von Filter-Mischungen ist erfindungsgemäß bevorzugt.



WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Die erfindungsgemäß verwendeten organischen UV-Filter sind ausgewählt aus den Derivaten von Dibenzoylmethan, Zimtsäureestern, Diphenylacrylsäureestern, Benzophenon, Campher, p-Aminobenzoessäureestern, o-Aminobenzoessäureestern, Salicylsäureestern, Benzimidazolen, 1,3,5-Triazinen, monomeren und oligomeren 4,4-Diarylbutadiencarbonsäureestern und -carbonsäureamiden, Ketotricyclo(5.2.1.0)decan, Benzalmalonsäureestern sowie beliebigen Mischungen der genannten Komponenten. Die organischen UV-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß besonders bevorzugte öllösliche UV-Filter sind 1-(4-tert.-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (Parsol® 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propan-1,3-dion, 3-(4'-Methylbenzyliden)-D,L-campher, 4-(Dimethylamino)-benzoessäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-octylester, 4-(Dimethylamino)-benzoessäureamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene), Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester (3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat), 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon, 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester, 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin (Octyl Triazone) und Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB) sowie beliebige Mischungen der genannten Komponenten.

Bevorzugte wasserlösliche UV-Filter sind 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze, Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze, Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Bei den erfindungsgemäß bevorzugten anorganischen Lichtschutzpigmenten handelt es sich um feindisperse Metalloxide und Metallsalze, beispielsweise Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Aluminiumoxid, Ceroxid, Zirkoniumoxid, Silicate (Talk),

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Bariumsulfat und Zinkstearat. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z. B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Simethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel Proteinhydrolysate oder deren Derivat enthalten. Erfindungsgemäß können sowohl pflanzliche als auch tierische Proteinhydrolysate eingesetzt werden. Tierische Proteinhydrolysate sind z. B. Elastin-, Collagen-, Keratin-, Seiden- und Milcheiweiß-Proteinhydrolysate, die auch in Form von Salzen vorliegen können. Erfindungsgemäß bevorzugt sind pflanzliche Proteinhydrolysate, z. B. Soja-, Weizen-, Mandel-, Erbsen-, Kartoffel- und Reisproteinhydrolysate. Entsprechende Handelsprodukte sind z. B. DiaMin® (Diamalt), Gluadin® (Cognis), Lexein® (Inolex) und Crotein® (Croda).

Wenngleich der Einsatz der zusätzlichen Proteinhydrolysate als solche bevorzugt ist, können an ihrer Stelle gegebenenfalls auch anderweitig erhaltene Aminosäuregemische oder einzelne Aminosäuren wie beispielsweise Arginin, Lysin, Histidin oder Pyrroglutaminsäure eingesetzt werden. Ebenfalls möglich ist der Einsatz von Derivaten der Proteinhydrolysate, z. B. in Form ihrer Fettsäure-Kondensationsprodukte. Entsprechende Handelsprodukte sind z. B. Lamepon® (Cognis), Gluadin® (Cognis), Lexein® (Inolex), Crolastin® oder Crotein® (Croda).

In den erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen sind die zusätzlichen Proteinhydrolysate und deren Derivate in Mengen von 0,01 – 10

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Gew.-% bezogen auf das gesamte Mittel enthalten. Mengen von 0,1 bis 5 Gew.%, insbesondere 0,1 bis 3 Gew.-%, sind besonders bevorzugt.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel Mono-, Oligo- oder Polysaccharide oder deren Derivate enthalten.

Erfindungsgemäß geeignete Monosaccharide sind z. B. Glucose, Fructose, Galactose, Arabinose, Ribose, Xylose, Lyxose, Allose, Altrose, Mannose, Gulose, Idose und Talose, die Desoxyzucker Fucose und Rhamnose sowie Aminosucker wie z. B. Glucosamin oder Galactosamin. Bevorzugt sind Glucose, Fructose, Galactose, Arabinose und Fucose; Glucose ist besonders bevorzugt.

Erfindungsgemäß geeignete Oligosaccharide sind aus zwei bis zehn Monosaccharideinheiten zusammengesetzt, z. B. Saccharose, Lactose oder Trehalose. Ein besonders bevorzugtes Oligosaccharid ist Saccharose. Ebenfalls besonders bevorzugt ist die Verwendung von Honig, der überwiegend Glucose und Saccharose enthält.

Erfindungsgemäß geeignete Polysaccharide sind aus mehr als zehn Monosaccharideinheiten zusammengesetzt. Bevorzugte Polysaccharide sind die aus  $\alpha$ -D-Glucose-Einheiten aufgebauten Stärken sowie Stärkeabbauprodukte wie Amylose, Amylopektin und Dextrine. Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft sind chemisch und/oder thermisch modifizierte Stärken, z. B. Hydroxypropylstärkephosphat, Dihydroxypropyldistärkephosphat oder die Handelsprodukte Dry Flo<sup>®</sup>. Weiterhin bevorzugt sind Dextrane sowie ihre Derivate, z. B. Dextransulfat. Ebenfalls bevorzugt sind nichtionische Cellulose-Derivate, wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxyethylcellulose, sowie kationische Cellulose-Derivate, z. B. die Handelsprodukte Celquat<sup>®</sup> und Polymer JR<sup>®</sup>, und bevorzugt Celquat<sup>®</sup> H 100, Celquat<sup>®</sup> L 200 und Polymer JR<sup>®</sup> 400 (Polyquaternium-10) sowie Polyquaternium-24. Weitere bevorzugte Beispiele sind Polysaccharide aus Fucose-Einheiten, z. B. das Handelsprodukt Fucogel<sup>®</sup>. Besonders bevorzugt sind die aus Aminosuckereinheiten aufgebauten Polysaccharide, insbesondere Chitine und ihre deacetylierten Derivate, die Chito-

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

sane, und Mucopolysaccharide. Zu den erfindungsgemäß bevorzugten Mucopolysacchariden gehören Hyaluronsäure und ihre Derivate, z. B. Natriumhyaluronat oder Dimethylsilanolhyaluronat, sowie Chondroitin und seine Derivate, z. B. Chondroitinsulfat.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen können weitere Pflanzenextrakte enthalten. Sie werden üblicherweise durch Extraktion der gesamten Pflanze, in einzelnen Fällen aber auch ausschließlich aus Blüten und/oder Blättern und/oder Samen und/oder anderen Pflanzenteilen, hergestellt. Erfindungsgemäß sind vor allem die Extrakte aus dem Meristem, also dem teilungsfähigen Bildungsgewebe der Pflanzen, und speziellen Pflanzen wie Grünem Tee, Hamamelis, Kamille, Ringelblume, Paeonie, Aloe Vera, Roskastanie, Salbei, Weidenrinde, Weißdorn, Lindenblüten, Mandeln, Fichtennadeln, Sandelholz, Kokosnuß, Kiwi, Guave, Limette, Mango, Aprikose, Weizen, Melone, Orange, Grapefruit, Avocado, Rosmarin, Malve, Wiesenschaumkraut, Thymian, Melisse, Eibisch (Althaea), Malve (Malva sylvestris), Ginseng, Maiglöckchen und Süßkartoffel bevorzugt. Vorteilhaft eingesetzt werden können auch Algenextrakte. Die erfindungsgemäß verwendeten Algenextrakte stammen aus Grünalgen, Braunalgen, Rotalgen oder Blaualgen (Cyanobakterien). Die zur Extraktion eingesetzten Algen können sowohl natürlichen Ursprungs als auch durch biotechnologische Prozesse gewonnen und gewünschtenfalls gegenüber der natürlichen Form verändert sein. Die Veränderung der Organismen kann gentechnisch, durch Züchtung oder durch die Kultivation in mit ausgewählten Nährstoffen angereicherten Medien erfolgen. Bevorzugte Algenextrakte stammen aus Seetang, Blaualgen, aus der Grünalge *Codium tomentosum* sowie aus der Braunalge *Fucus vesiculosus*. Ein besonders bevorzugter Algenextrakt stammt aus Blaualgen der Species *Spirulina*, die in einem Magnesium-angereicherten Medium kultiviert wurden.

Besonders bevorzugt sind die Extrakte aus Kamille, *Spirulina*, Grünem Tee, Aloe Vera, Meristem, Maiglöckchen, Aprikose, Ringelblume, Guave, Süßkartoffel, Limette, Mango, Kiwi, Gurke, Malve, Eibisch und Hamamelis. Die erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen können auch Mischungen aus mehreren, insbesondere aus zwei, verschiedenen Pflanzenextrakten enthalten.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen können weitere Wirk-, Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, beispielsweise:

- Vitamine, Provitamine und Vitaminvorstufen aus den Gruppen A, C, E und F, insbesondere Retinol (Vitamin A<sub>1</sub>) sowie seine Ester, z.B. das Acetat und das Palmitat, 3,4-Didehydroretinol (Vitamin A<sub>2</sub>),  $\beta$ -Carotin (Provitamin des Vitamin A<sub>1</sub>), Ascorbinsäure (Vitamin C), sowie die Palmitinsäureester, Glucoside oder Phosphate der Ascorbinsäure, Tocopherole, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherol sowie seine Ester, z. B. das Acetat, das Nicotinat, das Phosphat und das Succinat; weiterhin Vitamin F, worunter essentielle Fettsäuren, besonders Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure, verstanden werden;
- Allantoin,
- Bisabolol,
- Antioxidantien, zum Beispiel Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

deren Derivate, das Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Katalase, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z. B.  $\text{ZnO}$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ), Selen und dessen Derivate (z. B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die als Antioxidans geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser Wirkstoffe,

- Ceramide und Pseudoceramide,
- Triterpene, insbesondere Triterpensäuren wie Ursolsäure, Rosmarinsäure, Betulinsäure, Boswelliasäure und Bryonolsäure,
- Monomere Catechine, besonders Catechin und Epicatechin, Leukoanthocyanidine, Catechinpolymere (Catechin-Gerbstoffe) sowie Gallotannine,
- Verdickungsmittel, z. B. Gelatine, Pflanzengumme wie Agar-Agar, Guar-Gum, Alginate, Xanthan-Gum, Gummi arabicum, Karaya-Gummi oder Johannisbrotkernmehl, natürliche und synthetische Tone und Schichtsilikate, z. B. Bentonit, Hectorit, Montmorillonit oder Laponite<sup>®</sup>, vollsynthetische Hydrokolloide wie z. B. Polyvinylalkohol, und außerdem Ca-, Mg- oder Zn-Seifen von Fettsäuren,
- Pflanzenglycoside,
- Strukturanten wie Maleinsäure und Milchsäure,
- Dimethylisosorbid,
- Alpha-, beta- sowie gamma-Cyclodextrine, insbesondere zur Stabilisierung von Retinol,
- Lösungsmittel, Quell- und Penetrationsstoffe wie Ethanol, Isopropanol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Propylenglykolmonoethylether, Glycerin und Diethylenglykol, Carbonate, Hydrogencarbonate, Guanidine, Harnstoffe sowie primäre, sekundäre und tertiäre Phosphate

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

- Parfümöle, Pigmente sowie Farbstoffe zum Anfärben des Mittels,
- Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, z. B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren,
- Komplexbildner wie EDTA, NTA,  $\beta$ -Alanindiessigsäure und Phosphonsäuren,
- Trübungsmittel wie Latex, Styrol/PVP- und Styrol/Acrylamid-Copolymere,
- Perlglanzmittel wie Ethylenglykolmono- und -distearat sowie PEG-3-distearat,
- Treibmittel wie Propan-Butan-Gemische,  $N_2O$ , Dimethylether,  $CO_2$  und Luft.

Zusätze zu den kosmetischen oder pharmazeutischen Hautbehandlungsmitteln sind ausgewählt aus den Vitaminen, Provitaminen oder Vitaminvorstufen der Vitamin B-Gruppe oder deren Derivaten sowie den Derivaten von 2-Furanon.

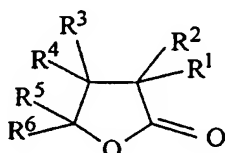
Zur **Vitamin B-Gruppe** oder zu dem Vitamin B-Komplex gehören unter anderem

- Vitamin  $B_1$ , Trivialname Thiamin, chemische Bezeichnung 3-[(4'-Amino-2'-methyl-5'-pyrimidinyl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumchlorid. Bevorzugt wird Thiaminhydrochlorid in Mengen von 0,05 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, eingesetzt.
- Vitamin  $B_2$ , Trivialname Riboflavin, chemische Bezeichnung 7,8-Dimethyl-10-(1-D-ribityl)-benzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion. In freier Form kommt Riboflavin z. B. in Molke vor, andere Riboflavin-Derivate lassen sich aus Bakterien und Hefen isolieren. Ein erfindungsgemäß ebenfalls geeignetes Stereoisomeres des Riboflavin ist das aus Fischmehl oder Leber isolierbare Lyxoflavin, das statt des D-Ribityl einen D-Arabitlyl-Rest trägt. Bevorzugt werden Riboflavin oder seine Derivate in Mengen von 0,05 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, eingesetzt.
- Vitamin  $B_3$ . Unter dieser Bezeichnung werden häufig die Verbindungen Nicotinsäure und Nicotinsäureamid (Niacinamid) geführt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Nicotinsäureamid, das in den erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen bevorzugt in Mengen von 0,05 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten ist.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

- Vitamin B<sub>5</sub> (Pantothensäure und Panthenol). Bevorzugt wird Panthenol eingesetzt. Erfindungsgemäß einsetzbare Derivate des Panthenols sind insbesondere die Ester und Ether des Panthenols sowie kationisch derivatisierte Panthenole. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können an Stelle von sowie zusätzlich zu Pantothensäure oder Panthenol auch Derivate des 2-Furanon mit der allgemeinen Strukturformel (I) eingesetzt werden.



(I)

Bevorzugt sind die 2-Furanon-Derivate, in denen die Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest, einen Methyl-, Methoxy-, Aminomethyl- oder Hydroxymethylrest, einen gesättigten oder ein- oder zweifach ungesättigten, linearen oder verzweigten C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub> – Kohlenwasserstoffrest, einen gesättigten oder ein- oder zweifach ungesättigten, verzweigten oder linearen Mono-, Di- oder Trihydroxy-C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub> – Kohlenwasserstoffrest oder einen gesättigten oder ein- oder zweifach ungesättigten, verzweigten oder linearen Mono-, Di- oder Triamino-C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub> – Kohlenwasserstoffrest darstellen. Besonders bevorzugte Derivate sind die auch im Handel erhältlichen Substanzen Dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2(3H)-furanon mit dem Trivialnamen Pantolacton (Merck), 4-Hydroxymethyl-γ-butyrolacton (Merck), 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-γ-butyrolacton (Aldrich) und 2,5-Dihydro-5-methoxy-2-furanon (Merck), wobei ausdrücklich alle Stereoisomeren eingeschlossen sind. Das erfindungsgemäß außerordentlich bevorzugte 2-Furanon-Derivat ist Pantolacton (Dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2(3H)-furanon), wobei in Formel (I) R<sup>1</sup> für eine Hydroxylgruppe, R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für eine Methylgruppe und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für ein Wasserstoffatom stehen. Das Stereoisomer (R)-Pantolacton entsteht beim Abbau von Pantothensäure.



WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Die genannten Verbindungen des Vitamin B<sub>5</sub>-Typs sowie die 2-Furanonderivate sind in den erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen bevorzugt in einer Gesamtmenge von 0,05 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten. Gesamtmengen von 0,1 bis 5 Gew.-% sind besonders bevorzugt.

- Vitamin B<sub>6</sub>, wobei man hierunter keine einheitliche Substanz, sondern die unter den Trivialnamen Pyridoxin, Pyridoxamin und Pyridoxal bekannten Derivate des 5-Hydroxymethyl-2-methylpyridin-3-ols versteht. Vitamin B<sub>6</sub> ist in den erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen bevorzugt in Mengen von 0,0001 bis 1,0 Gew.-%, insbesondere in Mengen von 0,001 bis 0,01 Gew.-%, enthalten.
- Vitamin B<sub>7</sub> (Biotin), auch als Vitamin H oder "Hautvitamin" bezeichnet. Bei Biotin handelt es sich um (3a*S*,4*S*, 6a*R*)-2-Oxohexahydrothienol[3,4-*d*]-imidazol-4-valeriansäure. Biotin ist in den erfindungsgemäßen kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen bevorzugt in Mengen von 0,0001 bis 1,0 Gew.-%, insbesondere in Mengen von 0,001 bis 0,01 Gew.-% enthalten.

Panthenol, Pantolacton, Nicotinsäureamid sowie Biotin sind erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können ein oder mehrere filmbildende, emulsionsstabilisierende, verdickende oder adhäsive Polymere, ausgewählt aus natürlichen und synthetischen Polymeren, die kationisch, anionisch, amphoter geladen oder nichtionisch sein können, enthalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind kationische, anionische sowie nichtionische Polymere.

Unter den kationischen Polymeren bevorzugt sind Polysiloxane mit quaternären Gruppen, z. B. die Handelsprodukte Q2-7224 (Dow Corning), Dow Corning® 929

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Emulsion (mit Amodimethicone), SM-2059 (General Electric), SLM-55067 (Wacker) sowie Abil®-Quat 3270 und 3272 (Th. Goldschmidt).

Bevorzugte anionische Polymere, die die Wirkung des erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffs unterstützen können, enthalten Carboxylat- und/oder Sulfonatgruppen und als Monomere zum Beispiel Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäureanhydrid und 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure. Dabei können die sauren Gruppen ganz oder teilweise als Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Mono- oder Triethanolammonium-Salz vorliegen. Bevorzugte Monomere sind 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure und Acrylsäure. Ganz besonders bevorzugte anionische Polymere enthalten als alleiniges Monomer oder als Comonomer 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure, wobei die Sulfonsäuregruppe ganz oder teilweise in Salzform vorliegen kann. Innerhalb dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, Copolymere aus mindestens einem anionischen Monomer und mindestens einem nichtionischen Monomer einzusetzen. Bezüglich der anionischen Monomere wird auf die oben aufgeführten Substanzen verwiesen. Bevorzugte nichtionogene Monomere sind Acrylamid, Methacrylamid, Acrylsäureester, Methacrylsäureester, Vinylpyrrolidon, Vinylether und Vinylester. Bevorzugte anionische Copolymere sind Acrylsäure-Acrylamid-Copolymere sowie insbesondere Polyacrylamidcopolymere mit Sulfonsäuregruppen-haltigen Monomeren. Ein besonders bevorzugtes anionisches Copolymer besteht aus 70 bis 55 Mol-% Acrylamid und 30 bis 45 Mol-% 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure, wobei die Sulfonsäuregruppen ganz oder teilweise als Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Mono- oder Triethanolammonium-Salz vorliegen. Dieses Copolymer kann auch vernetzt vorliegen, wobei als Vernetzungsagentien bevorzugt polyolefinisch ungesättigte Verbindungen wie Tetraallyloxyethan, Allylsucrose, Allylpentaerythrit und Methylen-bisacrylamid zum Einsatz kommen. Ein solches Polymer ist in dem Handelsprodukt Sepigel®305 der Firma SEPPIC enthalten. Die Verwendung dieses Compounds hat sich im Rahmen der erfindungsgemäßen Lehre als besonders vorteilhaft erwiesen. Auch die unter der Bezeichnung Simulgel®600 als Compound mit Isohexadecan und Polysorbat-80 vertriebenen Natriumacryloyldimethyltaurat-Copolymere haben sich als erfindungsgemäß besonders wirksam erwiesen.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Weitere besonders bevorzugte anionische Homo- und Copolymere sind unvernetzte und vernetzte Polyacrylsäuren. Dabei können Allylether von Pentaerythrit, von Sucrose und von Propylen bevorzugte Vernetzungsagentien sein. Solche Verbindungen sind zum Beispiel die Handelsprodukte Carbopol®. Ein besonders bevorzugtes anionisches Copolymer enthält als Monomer zu 80 - 98 % eine ungesättigte, gewünschtenfalls substituierte C<sub>3-6</sub>-Carbonsäure oder ihr Anhydrid sowie zu 2 - 20 % gewünschtenfalls substituierte Acrylsäureester von gesättigten C<sub>10-30</sub>-Carbonsäuren, wobei das Copolymer mit den vorgenannten Vernetzungsagentien vernetzt sein kann. Entsprechende Handelsprodukte sind Pemulen® und die Carbopol®-Typen 954, 980, 1342 und ETD 2020 (ex B.F. Goodrich).

Geeignete nichtionische Polymere sind beispielsweise Polyvinylalkohole, die teilverseift sein können, z. B. die Handelsprodukte Mowiol® sowie Vinylpyrrolidon/Vinylester-Copolymere und Polyvinylpyrrolidone, die z. B. unter dem Warenzeichen Luviskol® (BASF) vertrieben werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen werden neben topischer Anwendung auch auf enteralem, parenteralem oder rektalem Weg verabreicht. Für die Verabreichung auf enteralem Weg können die pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupen, Suspensionen, Lösungen, Pulvern, Granulaten oder Emulsionen vorliegen. Für die Verabreichung auf parenteralem Weg können die Zubereitungen in Form von Lösungen oder Suspensionen zur Perfusion oder Injektion vorliegen. Für die Verabreichung auf rektalem Weg können die Zubereitungen in Form von Suppositorien vorliegen.

Zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen lassen sich die Wirkstoffe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, Sorbitol, mikrokristalliner Cellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol,

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten. Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung bei pharmazeutischen Anwendungen erforderliche tägliche Dosierung des Wirkstoffgemischs aus den Stoffen mit einer die C-Nervenfasern stimulierenden und/oder depolarisierenden Wirkung, den Phosphodiesterase-Inhibitoren und den Stoffen mit einer antiöstrogenen Wirkung beträgt zweckmäßigerweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich vorzugsweise zur therapeutischen Behandlung der Cellulite.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist demnach die Verwendung einer Wirkstoffkombination aus

- (a) mindestens einem Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert
- (b) mindestens einem Phosphodiesterase-Inhibitor und
- (c) mindestens einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung

zur Herstellung einer Zubereitung zur therapeutischen Behandlung der Cellulite.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erfolgt dadurch, dass die wässrige Phase, die wasserlösliche Wirk- und Inhaltsstoffe sowie gegebenenfalls wasserlösliche Emulgatoren enthält, und die Ölphase, die Fette, Öle, öllösliche Wirkstoffe sowie gegebenenfalls öllösliche Emulgatoren enthält, bei einer Temperatur von 10 bis 90 °C intensiv miteinander vermischt werden.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. Alle Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

**Beispiele:**

**Beispiel 1: Kosmetische Zubereitungen**

**Anti-Cellulite-Gele**

Rezeptur	Gel-1	Gel-2	Gel-3	Gel-4	Gel-5	Gel-6
Carbomer	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Kaliumhydroxide	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
1,2-Propylenglycol	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Karion fl. (Sorbitol 70%ig)	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Sorbit						
Nitrilotriacetate	0,03	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
D-Panthenol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Coffein	7,00	7,00	5,00	5,00	3,00	0,00
Pelargonsäure-vanillylamid	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0
Natural Soy Isoflavones	0	1,25	0	0	0	0
PEG-40 Hydrogenated	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Castor Oil						
Phenoxyethanol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfüm	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Ethanol	5,00	5,00	5,00	0	0	5,00
Alkoholisches Extrakt aus Sojabohnen (2,6% Natural Soy Isoflavones)	0	0	0	5,00	5,00	0
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	Ad 100	ad 100	ad 100

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

## Anti-Cellulite-Cremes

Rezeptur	Creme 1	Creme 2	Creme 3	Creme 4	Creme 5
Glyceryl Stearate SE	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
2-Octyldodecanol	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Paraffinöl perlq.	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Stearic acid	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Cetearyl alcohol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Dimethicone	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
D,L- $\alpha$ -Tocopherolacetat	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Propylparaben	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Getreidekeimöl (Vit. A/E/F)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Pelargonsäure-vanillylamid	0	0	0,10	0,10	0,05
Glycerin	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Kaliumhydroxide	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Coffein	7,00	0	0	7,00	7,00
Natural Soy Isoflavones	0	2,50	0	2,50	1,25
Carbomer	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
1,2-Propylenglycol	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Methylparaben	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Parfüm	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Methyldibromoglutaronitril	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Pfingstrosen-Destillat	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

Anti-Cellulite-Lotionen

Rezeptur	Lotion 1	Lotion 2	Lotion 3
Paraffinöl perliq.	10,00	10,00	10,00
Tricetareth-4-phosphate	2,50	2,50	2,50
Glyceryl Stearate	2,50	2,50	2,50
Cetareth-12	1,00	1,00	1,00
Cetearyl Alcohol	0,50	0,50	0,50
Dimethicone	0,50	0,50	0,50
Propylparaben	0,10	0,10	0,10
Pelargonsäure-vanillylamid	0	0	0,10
Glycerin	3,00	3,00	3,00
Triethanolamin	0,23	0,23	0,23
Coffein	7,00	0	0
Natural Soy Isoflavones	0	2,50	0
Carbomer	0,26	0,26	0,26
1,2-Propylenglycol	1,80	1,80	1,80
Methylparaben	0,20	0,20	0,20
Parfüm	0,20	0,20	0,20
D-Panthenol	0,50	0,50	0,50
Methyldibromoglutaronitril	0,20	0,20	0,20
Methylhydroxypropyl-cellulose	0,30	0,30	0,30
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

**Beispiel 2:** Testergebnisse

In einem vierwöchigen Gebrauchstest wurde das Anti-Cellulite-Gel nach Beispiel 1 mit der Rezeptur Gel-5 auf seine Wirksamkeit in Bezug auf das Cellulite-Phänomen und seine kosmetische Akzeptanz bei 25 Frauen getestet (Halbseitentest gegen Placebo). Die Testteilnehmerinnen wurden direkt nach dem Gebrauchstest zur Wirksamkeit des Produktes und der kosmetischen Akzeptanz in standardisierter Weise befragt.

Über 80% der Probandinnen spürten ein prickelndes und erwärmendes Hautgefühl. Schon nach vierwöchiger Anwendung konnten 28% der Frauen eine Verbesserung der Cellulite-Symptomatik feststellen und 40% der Frauen verzeichneten eine Verbesserung der Hautfestigkeit. 84% waren mit der Hautverträglichkeit des Produktes zufrieden und 72% konnten sich vorstellen, das Produkt weiter zu verwenden.



WO 01/64167

PCT/EP01/02071

### Patentansprüche

1. Kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung umfassend
  - (a) einen Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert
  - (b) einen Phosphodiesterase-Inhibitor
  - (c) einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkungin einem physiologisch verträglichen Träger.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um C-Nervenfasern der Haut handelt.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Stimulation und/oder Depolarisation der C-Nervenfasern der Haut durch eine Stimulation der Capsaicin-Rezeptoren der Nervenfasern erfolgt.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der C-Nervenfasern stimulierende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Capsaicin, N-Vanillyl-nonanamid, einem Glykosid dieser Stoffe, und deren Gemischen.
5. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Phosphodiesterase-Inhibitor ausgewählt ist aus Xanthin oder einem Methylxanthin.
6. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Tamoxifen, Aminoglutethimid, Clomifen, Testosteron, Androsteron, Isoflavonen, Isoflavon-Glykosiden und deren Gemischen.
7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkung ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von einem Isoflavon, einem Isoflavon-Glykosid und deren Gemischen.

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Isoflavon oder Isoflavon-Glykosid als Bestandteil eines aus einer Pflanze gewonnenen Substanzgemisches enthalten ist.
9. Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Substanzgemisch um ein Soja-Extrakt handelt.
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung
  - 0,0001 bis 3 Gew.-% der Komponente (a)
  - 1 bis 15 Gew.-% der Komponente (b)
  - 0,1 bis 20 Gew.-% der Komponente (c),jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthält.
11. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung
  - 0,005 bis 0,5 Gew.-% der Komponente (a)
  - 5 bis 10 Gew.-% der Komponente (b)
  - 1 bis 10 Gew.-% der Komponente (c),jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthält.
12. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der physiologisch verträgliche Träger ein oder mehrere übliche kosmetische und/oder pharmazeutische Hilfsstoffe umfasst, welche ausgewählt sind aus Fetten, Ölen, Wachsen, Silikonen, Emulgatoren, Lichtschutzfilter, Proteinhydrolysate, Mono-, Oligo- und Polysaccharide, Pflanzenextrakte, Antioxidantien, Vitaminen, Duftstoffen, Farbstoffen, Verdickungsmitteln, anfeuchtenden und/oder feuchthaltenden Substanzen, Tensiden, Aromen, Süßungsmitteln, Adsorbentien und weitere Wirk- und Hilfsstoffen.
13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der physiologisch verträgliche Träger ein oder mehrere filmbildende, emulsionsstabilisierende, verdickende oder adhäsive Polymere, ausgewählt aus

WO 01/64167

PCT/EP01/02071

natürlichen und synthetischen Polymeren, die kationisch, anionisch, amphoter geladen oder nichtionisch sein können, enthält.

14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dass der physiologische Träger eine Substanz, ausgewählt aus den Vitaminen, Provitaminen oder Vitaminvorstufen der Vitamin B-Gruppe oder deren Derivaten sowie den Derivaten von 2-Furanon, enthält.
15. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur kosmetischen Behandlung von Cellulite oder von lokalen Fettübergewichten oder zur kosmetischen Straffung der Haut.
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die kosmetische Zubereitung in Form eines Öls, einer Salbe, eines Gels oder in Form einer creme- oder milchartigen Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion vorliegt.
17. Verwendung einer Wirkstoffkombination aus
  - (a) einem Stoff, der C-Nervenfasern stimuliert und/oder depolarisiert
  - (b) einem Phosphodiesterase-Inhibitor
  - (c) einen Stoff mit einer antiöstrogenen Wirkungzur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur therapeutischen Behandlung der Cellulite.
18. Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung eine pharmazeutische Zubereitung in Form einer Emulsion, eines Gels, einer Suspension, einer Lösung, eines Granulates, eines Puders oder eines Sirups ist oder in Form von Kapseln, Dragees, Suppositorien, Tabletten oder Pflastern vorliegt.
19. Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitung gemäß den Ansprüchen 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die

**WO 01/64167****PCT/EP01/02071**

wässrige Phase und die Ölphase bei einer Temperatur von 10 bis 90 °C intensiv miteinander vermischt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No  
PCT/EP 01/02071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/00 A61K7/48 A61K9/107 A61K31/00 A61K35/78 A61K31/52 A61K31/565 A61K31/56		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 96 10387 A (GALLEY EDWARD :BOOTS CO PLC (GB); BARTON STEPHEN PETER (GB)) 11 April 1996 (1996-04-11) page 4, line 8-27; claim 1; example 1 ---	1-3, 5-14,19
A	EP 0 692 250 A (INDENA SPA) 17 January 1996 (1996-01-17) claims 1-5; example 4 ---	4,15-18
A	DI SALVO ET AL: "Cellulitis control. Efficacy of xanthines, silanes, CoA, L-carnitine and herbal extracts in reducing cellulitis" STN CAPLUS, XP002126524 the whole document ---	1-19
	--- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C; <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 August 2001		Date of mailing of the international search report 14/08/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lindner, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992)

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02071

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WOODRUFF J: "LIGHTENING SKIN AND LESSENING CELLULITE" MANUFACTURING CHEMIST.GB.MORGAN-GRAMPIAN LTD. LONDON. vol. 67, no. 4, 1 April 1996 (1996-04-01). pages 38-39.41. XP000683051 ISSN: 0262-4230 the whole document ----	1-19
A	WO 98 00101 A (PINOTTI ANISIO :COSMETICOS NATURAL IND COM (BR): GUERRA FILHO SAMU) 8 January 1998 (1998-01-08) page 13, paragraph 29 -page 15, paragraph 8; claims 1-4 ----	1-19
P.A	EP 1 020 192 A (SCHNEIDER MICHAEL) 19 July 2000 (2000-07-19) claims 1-11; examples 1-3 -----	1-19

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

In International Application No  
PCT/EP 01/02071

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members:	Publication date
WO 9610387 A	11-04-1996	AU 3744195 A	26-04-1996
EP 0692250 A	17-01-1996	IT 1270602 B	07-05-1997
		AU 686381 B	05-02-1998
		AU 2491995 A	25-01-1996
		CA 2153604 A	13-01-1996
		JP 8169896 A	02-07-1996
		KR 255527 B	01-05-2000
		KR 257228 B	15-05-2000
		SG 44320 A	19-12-1997
		US 5679358 A	21-10-1997
WO 9800101 A	08-01-1998	BR 9602919 A	12-01-1999
EP 1020192 A	19-07-2000	DE 19901502 C	21-09-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02071

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/00 A61K7/48 A61K9/107 A61K31/00 A61K35/78  
 A61K31/52 A61K31/565 A61K31/56

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 96 10387 A (GALLEY EDWARD :BOOTS CO PLC (GB); BARTON STEPHEN PETER (GB)) 11. April 1996 (1996-04-11)	1-3, 5-14,19
A	Seite 4, Zeile 8-27; Anspruch 1; Beispiel 1	4,15-18
A	EP 0 692 250 A (INDENA SPA) 17. Januar 1996 (1996-01-17) Ansprüche 1-5; Beispiel 4	1-19
A	DI SALVO ET AL: "Cellulitis control. Efficacy of xanthines, silanes, CoA, L-carnitine and herbal extracts in reducing cellulitis" STN CAPLUS, XP002126524 das ganze Dokument	1-19

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. August 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/08/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lindner, A



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In  
ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02071

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WOODRUFF J: "LIGHTENING SKIN AND LESSENING CELLULITE" MANUFACTURING CHEMIST.GB.MORGAN-GRAMPIAN LTD. LONDON. Bd. 67. Nr. 4. 1. April 1996 (1996-04-01), Seiten 38-39.41. XP000683051 ISSN: 0262-4230 das ganze Dokument ---	1-19
A	WO 98 00101 A (PINOTTI ANISIO ;COSMETICOS NATURAL IND COM (BR); GUERRA FILHO SAMU) 8. Januar 1998 (1998-01-08) Seite 13. Absatz 29 -Seite 15. Absatz 8: Ansprüche 1-4 ---	1-19
P.A	EP 1 020 192 A (SCHNEIDER MICHAEL) 19. Juli 2000 (2000-07-19) Ansprüche 1-11; Beispiele 1-3 -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02071

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9610387	A	11-04-1996	AU	3744195 A	26-04-1996
EP 0692250	A	17-01-1996	IT	1270602 B	07-05-1997
			AU	686381 B	05-02-1998
			AU	2491995 A	25-01-1996
			CA	2153604 A	13-01-1996
			JP	8169896 A	02-07-1996
			KR	255527 B	01-05-2000
			KR	257228 B	15-05-2000
			SG	44320 A	19-12-1997
			US	5679358 A	21-10-1997
WO 9800101	A	08-01-1998	BR	9602919 A	12-01-1999
EP 1020192	A	19-07-2000	DE	19901502 C	21-09-2000